<特 集>

座談会

B 型肝炎治療をめぐる諸問題

熊田 博光^{1)*} 進藤 道子²⁾ 四柳 宏³⁾ 黒崎 雅之⁴⁾ 保坂 哲也¹⁾

(*司会 & corresponding author)

収録 2011. 1. 8, 13:00-14:00, 於肝臓学会事務局

進藤道子/熊田博光 (前列), 黒崎雅之/四柳宏/保坂哲也 (後列)

1) 虎の門病院肝臓センター, 2) 明石市立市民病院肝臓内科, 3) 東京大学大学院生体防御感染症学, 4) 武蔵野赤十字病院消化器科

<Feature Article>

Round-table discussion: Various problems over hepatitis B treatment

Hiromitsu Kumada^{1)*}, Michiko Shindo²⁾, Hiroshi Yotsuyanagi³⁾, Masayuki Kurosaki⁴⁾, Tetsuya Hosaka¹⁾

¹⁾ Toranomon Hospital, ²⁾ Akashi Municipal Hospital, ³⁾ Tokyo University Graduate School of Medicine,

⁴⁾ Musashino Red Cross Hospital

(*corresponding author: kumahiro@toranomon.gr.jp)

はじめに

熊田：お忙しいところ、お集まり頂きありがとうございます。今日は4人の先生方にお越し頂きまして、「B型肝炎治療をめぐる諸問題」というテーマで座談会を行ってまいります。

B型肝炎はC型肝炎に比べて歴史が古く、1960年代の中ごろにBlumbergらがウイルスを発見しました。それから少し遅れて治療が始まったわけですが、B型肝炎治療の歴史について、進藤先生から少しお話を聞かせてください。

B型肝炎治療の歴史

進藤：B型肝炎の抗ウイルス療法は、日本では1986年にinterferon (IFN) β が初めて認可され、2年遅れて1988年にIFN α が認可されました (Fig. 1)。当時はIFNの投与は28回しか行うことができなかったため、この28回の投与から最大限の治療効果を得るために連日投与、隔日投与、2週間毎の間歇投与など、様々な投与法が行われていました。そのころは、HBs抗原消失を治療の最終目標とすることは非常に難しかったので、HBe抗原消失、HBe抗体へのセロコンバージョンを目指した治療法が検討されていました。その中にステロイドリバウンド療法も入っています。このようなIFN単独による治療が2000年まで続きました。約14年間もB型肝炎の治療薬にはIFNしかなかったのですが、2000年にlamivudineという経口の抗ウイルス剤が認可され、核酸アナログの時代が到来しました。Lamivudineは欧米では日本より4年も前から使用されており、良い治療効果が得られていました。同時に、2000年からIFN α , β の24週間投与が保険で認可されました。

Lamivudineは抗ウイルス効果が強く副作用が少ないのですが、唯一耐性変異株出現という大きな問題がありました。この耐性変異株を抑制するために、adefovirという薬がlamivudineにadd onという形で2004年に認可されました。そして2006年にはlamivudineのもつ高い変異株出現率という弱点を克服した、非常に変異株出現率の低い (genetic barrierが低い) entecavirという薬が認可されました。これらは欧米とほぼ同時に認可されて

います。さらに、2008年には、pegylated interferon (peg-IFN) α の治験が始まり、同時期にadefovirの単独投与が認可されました。

B型肝炎治療の変遷を振り返ってみますと、IFN単独投与の時代が約10年ありました。その間のIFN治療は、HBe抗原陰性化率は約20~30%と低く、かつ副作用が多く、疾患のコントロールはかなり難しいという印象でした。しかし、このlamivudineという核酸アナログ製剤が登場したことで、B型肝炎の治療に新しい風が吹き込まれました。同時に変異株という問題も出現しましたが、entecavirの登場でその弱点が克服されると、B型肝炎という疾患がコントロール可能な状況になりました。そして核酸アナログ製剤時代が本格的に到来したというわけです。しかし、約10年経過した今、核酸アナログ製剤治療にも様々な問題があることが浮き彫りになってきました。

熊田：進藤先生に、B型肝炎治療の歴史をお話していただきました。IFN β が承認された当時、4週投与では、IFNの治療効果は本当にあるのだろうかということを皆さんお考えになったのではないのでしょうか。しかし、その後、飯野先生のご尽力によりIFNの24週投与が承認され、そこでやっとB型肝炎に対するIFN治療が日の目をみたというような歴史があります。

HBV genotypeの有用性

熊田：一方、B型肝炎ウイルス (HBV) のHBV DNAやHBe抗原、HBV genotype、当時はsubtypeと呼ばれていましたが、このようなウイルス側の発見により、B型肝炎の予後が違ってくるということも盛んに議論されるようになりました。B型肝炎のウイルスマーカーであるHBs抗原のsubtype、今でいうgenotypeですが、そのsubtypeに関して、四柳先生いかがですか。

四柳：以前のHBs抗原subtypeは、現在のgenotype AからJに一对一で対応しているわけではありません。しかし、当時のadrと呼ばれていたHBs抗原subtypeは、今のgenotype Cにほぼ対応し、adwは現在のgenotype Bにほぼ対応するので、およそ当時に出された成績と同様の成績がトレースできると思います。

熊田：当時のsubtypeは、特に日本ではadrとadw

Fig. 1 日本における B 型慢性肝炎治療の変遷

が主体でした。今、四柳先生が言われたように、以前のサブタイプ adr は現在の genotype C に入ります。Subtype adw は genotype B もあれば genotype A もあり C もある。Subtype よりも genotype のほうがわかりやすいだろうということで、世界が genotype に統一されました。四柳先生、現在の日本の genotype の頻度はいかがですか。

四柳：急性の一過性感染の患者さんと、慢性のいわゆる持続感染の患者さんで頻度は違います。急性肝炎の成績では、genotype A の分布は 5 割強、次いで genotype C, genotype B という順番になっております。慢性肝炎では、東日本と西日本で分布が異なります。また、genotype B のキャリアが多い県は、秋田県、山形県、新潟県、沖縄県ですが、そのほかの都道府県では genotype C が多いです。恐らく東日本では 9 割強くらいが genotype C、西

日本ではその割合がもう少し高いのではないかと思います。

熊田：以前、日米肝炎会議において、欧米では B 型慢性肝炎は治癒する、IFN 投与により HBs 抗原が消えてしまう症例があると言われましたが、日本ではそのような状況はありませんでした。今から考えると、それは genotype の差であろうと推定されます。つまり genotype A, D は IFN の反応が非常に良好で、一部の症例では HBs 抗原が消失する場合があります。しかし、genotype の C と B では、HBs 抗原が消えるというのはなかなか存在しないということがいわれています。

日本では従来、genotype C と B が多かったのですが、最近は genotype A が増えてきています。黒崎先生の施設では、最近の genotype の傾向はいかがですか。

黒崎: 最近 10 年間の genotype をみますと, genotype A は 11%, genotype C は 70%, genotype B が 18% です。ただし, 急性肝炎に限定すると, 最近は 50% が genotype A です。急性肝炎では genotype A の比率が増えていますので, 今後は慢性肝炎でも genotype A の比率が徐々に増えていくのではないかと考えています。

熊田: 先生の施設では, genotype A による急性感染の慢性化率はどれくらいですか。

黒崎: Genotype A の急性肝炎では, genotype B や C と比較して ALT 値の異常値が遷延し, HBV DNA 量の減少が遅く, HBs 抗原の陰性化も遅くなります。当院では経過が遷延化した genotype A の症例に対しては, 積極的に核酸アナログを使っておりますので, 幸いなことに現在まで慢性化した症例は 1 例もなく, 全例で HBs 抗原の陰性化を確認できています。

熊田: ところが, 実際には昔なかった genotype A の慢性肝炎が 11% 存在する。

黒崎: そうですね。

熊田: そのような人たちは, 知らないうちに慢性化している可能性がある。

黒崎: その可能性はあると思います。先程お話したように, 発症時から当院で経過を観察している急性肝炎の慢性化はないのですが, 他院から B 型急性肝炎の経過が遷延するために紹介された症例で, 肝生検で慢性肝炎が確認された症例があります。

IFN の有用例の選択

熊田: B 型肝炎では genotype の問題がありますが, 今日は治療をめぐる諸問題ですので, 治療にスポットを当てていきたいと思います。IFN の有用性と今後の使い方に関して, 黒崎先生, ご意見を聞かせてください。

黒崎: IFN 治療のメリットは, 期間を限定した治療ができること, また核酸アナログと違って催奇形性のリスクがないということが一番大きな点だと思います。また, 治療の反応が得られてセロコンバージョンが起これば, 8 割以上の方がそのままずっとセロコンバージョンが持続します。ですから, この核酸アナログ全盛の時代であっても, 症例を選べば IFN は非常に有用な治療だと思います。ただし, 治療効果が得られるのは残念ながら 2~3 割で

すので, どのような人が効きやすいかということ进行治疗前に予測することが大事だと思います。

IFN 治療の効果と関連する因子については多数の報告があります (Table 1)。若年で, ALT 値が高く, 肝炎活動性が高い症例は効きやすいということが, ほぼコンセンサスが得られていると思います。肝臓の線維化に関しては, 日本では線維化が進行している症例では効きにくいというデータが多いのですが, 海外では線維化が進行している症例でも, 同等の治療効果が得られるというデータもあります。ウイルス側の因子としては, ウイルス量が少ないほうが効きやすく, また genotype は IFN 治療効果と非常に関係があり, 年齢とは関係なく genotype A, B は効きやすいという成績です。若年で ALT 値が高く, HBV DNA 量が少ない症例が最も良い適応ですが, これらの条件に該当しなくても genotype を測定することで治療効果が得られやすい症例を絞り込むことができるため, 非常に重要なファクターだと思います。

熊田: Genotype 以外に, プレコア, コアプロモーター変異に関しては, 先生はどんなご意見を持ってらっしゃいますか。

黒崎: 当院の成績ではプレコア, コアプロモーター変異と治療効果には明確な関連がみられませんでした。文献でも, 変異型は治療効果が高いという報告と差がないという報告があるためデータは一致しておらず, 現時点では一定した見解がないと私は理解しております。

熊田: それに関して四柳先生はいかがですか。

四柳: 日本の症例の多くは先程申し上げた通り genotype C が優位ですが, 肝炎を起こしている段階ではほとんどの症例に, コアプロモーターの変異が認められます。

以前, 私たちがまとめたデータでは, プレコア変異の症例では比較的肝炎が沈静化しやすく, IFN がどちらかというと効きやすいという傾向がありました。しかし, 必ずしもきれいに分かれるわけではありません。いずれにしてもプレコア, コアプロモーター変異だけで IFN の効果を判断するのは, 難しいと思います。

熊田: 実際の診療では, プレコア, コアプロモーター変異検出の保険は通っておりますが, なかなか有効利用できないというのが現状ではないかと思います。

Table 1 インターフェロン治療効果と関連する因子

関連因子	HBe 抗原陽性	文献	HBe 抗原陰性	文献
年齢	若年 (関連なし)	<i>Pro : Zhao Clin Infect Dis 2007</i> <i>Pro : Suzuki J Gastroenterol 2004</i> (<i>Con : Krogsgaard J Hepatol 1994</i>) (<i>Con : Chow Hepatology 2005</i>)	若年 (関連なし)	<i>Pro : Bonino Gut 2007</i> <i>Pro : Lampertico Hepatology 2003</i> (<i>Con : Suzuki J Gastroenterol 2004</i>)
ALT	高値	<i>Lau N Engl J Med 2005</i> <i>Hoofnagle Gastroenterology 1988</i> <i>Lok Gastroenterology 1992</i> <i>Janssen Lancet 2005</i> <i>Suzuki J Gastroenterol 2004</i>	高値 (関連なし)	<i>Pro : Bonino Gut 2007</i> (<i>Con : Suzuki J Gastroenterol 2004</i>) (<i>Con : Lampertico Hepatology 1997</i>)
肝炎活動性	高度	<i>Perrillo N Engl J Med 1990</i> <i>Brook Hepatology 1989</i> <i>Shindo J Gastroenterol 2004</i>	関連なし	<i>Bonino Gut 2007</i>
肝線維化	軽度 (高度)	<i>Pro : Shindo J Gastroenterol 2004</i> (<i>Con : Buster Hepatology 2007</i>)	関連なし	<i>Suzuki J Gastroenterol 2004</i> <i>Bonino Gut 2007</i>
HBVDNA 量	低値	<i>Perrillo N Engl J Med 1990</i> <i>Brook Hepatology 1989</i>	低値 (関連なし)	<i>Pro : Bonino Gut 2007</i> (<i>Con : Lampertico Hepatology 1997</i>) (<i>Con : Suzuki J Gastroenterol 2004</i>)
人種	関連なし	<i>Perrillo N Engl J Med 1990</i> <i>Krogsgaard J Hepatol 1994</i> <i>Chow Hepatology 2005</i>	関連なし	<i>Bonino Gut 2007</i>
Genotype	A, B>C, D	<i>Zhao : Clin Infect Dis 2007</i> <i>Janssen Lancet 2005</i>	A, B>C, D	<i>Bonino Gut 2007</i>

(黒崎発言参照)

それでは、IFN の投与期間の問題、どのような患者さんで効果が得られるかという話に移ります。IFN の投与期間別にみた治療成績について、保坂先生から少し示していただけますか。

保坂：当院における IFN 治療では、さまざまな投与期間の患者さんがいらっしゃいます。やはり、IFN の投与期間が長くなればなるほど治療効果が高くなります。特に 1 年以上の投与期間では、著効といえますか、IFN に反応する率が 3 割以上になってきます。現在、保険上では IFN の投与期間は半年までですが、基本的には長く使ったほうが著効率は高くなると思います。

熊田：日本における 24 週間投与の治療成績はあまり報告されていませんが、当院では 20% というデータを発表しています。当院での 1 年投与の治験におけるデータはすでに論文化され、1 年の IFN

の間歇投与における著効率は 31% であると発表しています。そろそろ peg-IFN α -2a の治験が終了して申請する段階ですので、来年以降、peg-IFN α -2a であれば少なくとも 1 年は使うことができます。IFN も新たな治療の手段が出てきますので、今後の治療に期待したいと思います。

しかし、IFN の治療で効果が得られる症例は、C 型肝炎のように IFN で抑えこんだまま良くなる治り方と、IFN 終了後に ALT 値がリバウンドして良くなる治り方があります。以前よく言われたのは、自然に消えていくのはナチュラルではないかと。IFN による治療効果があった症例は、リバウンドする症例なのか、それとも抑えこむ症例なのか、これらの症例の比率や程度に関して、進藤先生の経験ではどのように考えますか。

進藤：そうですね。成書ではリバウンドを起こして、

いわゆる withdrawal hepatitis の症例が多いと書かれていますし、私たちもそのように思っていました。実際、当院の症例で調べてみたところ、多くの人は acute exacerbations を起こしたとき、もしくは ALT 値が高いときに IFN の治療を行うと、治療効果が高いことが判明しています。

熊田：ナチュラルではないかということですね。

進藤：同じ人でコントロールスタディができないので、そのところはよくわかりません。

熊田：黒崎先生はいかがですか。

黒崎：そうですね。進藤先生と同じ意見ですが、治療開始前に ALT 値が高い症例では、治療中の治療反応性も良好でウイルス量や HBe 抗原量の減少が得られやすいのですが、それとは別に治療終了後にリバウンドを起こして治癒する症例もあります。

熊田：リバウンドを起こして消えるのか、それとも起こらないで消えていくのか、どのような比率だと思いますか。

黒崎：当院の成績では、治療中の反応がなくて治療終了後にリバウンドを起こして治る症例の頻度は低く、治癒した症例のうち 10% にすぎません。

熊田：B 型慢性肝炎に対する IFN 治療は、今後、1 年投与が可能になりますので、その段階で再度日本における治療法を考えていく必要があると思います。しかし、欧米ではすでに genotype A と D に対して IFN の反応性が良好であることが明らかになっています。また、今後、genotype の測定も保険で認可される可能性が高いと思いますので、通常の日常診療で genotype を測定し、genotype A あるいは B の場合は、IFN によりドラッグフリーを目指した治療ができるようになる。しかし、genotype C に関しては、現在のところ IFN での効果は極めて悪いことは事実であります。Genotype C の HBe 抗原陽性症例に対して、何か治療の工夫はありますか、四柳先生。

四柳：まず先程熊田先生がお尋ねになった件ですが、日本では、IFN を投与してリバウンドが起きる症例は、個人的には恐らく 1 割くらいはいるのではないかと思います。そのような症例は確かに寛解に至る可能性は高いです。しかし、多くの症例はリバウンド後に寛解に入るわけではありません。IFN の終了後、宿主免疫の力とウイルスの増殖力の間でしばらくは闘いをして、ウイルスの増殖を抑えながら寛解に入る症例です。特に genotype

C は、恐らく 2 割弱くらいしか IFN に反応しないと思いますが、その多くは宿主免疫とウイルス増殖の間で「おしくらまんじゅう」をしながら寛解に入ります。そうすると、難治例に対しては、宿主の力がウイルスの増殖力を押し負かすような治療法を考えなければいけません。その一つの方法は、IFN を長期に続けて、宿主の免疫機能を up regulate する治療法です。また、もう一つの方法としては、sequential 療法で、核酸アナログを先に投与してウイルス量を減らし、IFN で宿主の免疫力を上げる治療法です。

熊田：C 型肝炎では、ウイルス量やウイルス変異が治療に大きく関係することが以前から議論され、一昨年には宿主側の IL28B が治療に大きな意味を持つということがわかってきました。B 型肝炎においても、すでに報告が出ていますが、治りやすい SNP を持つ人と治りにくい SNP を持つ人といった話題が、今後さらに議論される可能性が高いのではないかと思います。

Entecavir, lamivudine+adefovir 併用療法の耐性変異出現率と tenofovir の必要性

熊田：続きまして、IFN の治療では限界があるということが明らかになっていますので、核酸アナログの話題に移りたいと思います。核酸アナログの全体の成績について、保坂先生お願いします。

保坂：当院の成績になりますが、現在の標準治療である entecavir、核酸アナログ naïve 症例に対する entecavir 治療は、515 例行っています。投与開始から 2 年、3 年経過の HBV DNA 陰性化率は、以前の Amplicor 法で 94%、TaqMan では 2 年で 64% 強が陰性化し、抗ウイルス効果は非常に良好です。naïve 症例の耐性変異の出現頻度は、当院でもまだ 515 例中 2 例しか確認されておらず、非常に低頻度であります。したがって、核酸アナログ未治療症例に対しては、entecavir は非常に有効であるということが言えると思います。

以前は lamivudine が標準治療でしたので、lamivudine による治療をしている方もおられます。しかし、耐性変異の問題があり、結局 adefovir を併用投与している例が 367 例、その中で耐性変異が出現した症例は 17 例あります。そのうち約半分は、adefovir を開始するときに耐性変異が出現していま

した。残りの、17例中9例はadefovir併用開始後に耐性変異が出現しています。頻度としては2.5%がadefovir併用開始後に耐性変異が出ておりますが、出現頻度としては非常に低いです。

Adefovirの耐性変異出現例では、必ずしもブレイクスルーを起こすわけではなく、ウイルスが自然に低下したり、ALT値が正常に保たれている症例もかなり見受けられるという特徴があると思います。Lamivudineからentecavirに切り替えている方も増えていますが、HBV DNAが陰性化している状態で切り替えた症例に関しては、その後entecavirの耐性変異が出現した症例は1例もありません。しかし、HBV DNAが陽性の状態で切り替えた症例では、entecavirの耐性変異が当院では15%出現しています。というのは、lamivudineを投与している症例では、耐性ウイルスが潜んでいる確率が高くなります。特に、ウイルス量が多くなるにしたがって耐性ウイルスが出現する頻度が高くなるので、やはりlamivudineでHBV DNAが陰性化していない症例では、entecavirへの切り替えは難しいと思います。しかし、陰性になっている症例では、entecavirへの切り替えが有効だと考えています。

日本では現在、3剤の核酸アナログ製剤が使用されていますが、3剤とも耐性になってしまった患者さんが当院では3例あります。これは当院で核酸アナログを使用している患者さんの0.18%にあたります。非常に低頻度ですが、耐性になってしまった3例中1例ではtenofovirを投与して、治療が良好になっています。今後このような多剤耐性の方が出てきた場合、tenofovirを投入していくのが良いのではないかと思います。

熊田：黒崎先生の施設はいかがですか。

黒崎：核酸アナログ治療naïveの症例に対してentecavirを使った症例では、当院では1例だけentecavir変異株が出ました。しかしそれは他院で短期間lamivudineを反復投与されていた既往のある方でした。Entecavir治療開始時にはlamivudineはすでに投与が中止されており、耐性ウイルスがいないことを確認してからentecavirを開始しました。しかし1年以内に耐性が出てしまいました。この症例では、すでに潜在的なlamivudine耐性ウイルスが存在していたと考えます。その例外的な症例を除きますと、naïveからの耐性例は1例もないです。

また、lamivudine耐性に対してadefovirを併用した症例では、当院で継続して治療している症例からは現時点では1例も耐性はありませんが、紹介でいらした患者さんで3剤耐性の方が1名います。この方は、現在はentecavirとadefovirの併用療法を行っていますが、ウイルス量が $3\log\sim 4\log$ で推移し陰性化していません。しかし幸いなことに強い肝炎は起こらず、ALT値が $30\sim 40$ ですので、現在はentecavirとadefovirの併用療法を継続して経過観察中です。しかし、このような症例で肝炎が増悪した場合には、tenofovirが必要になると考えております。

熊田：日本は、海外より約4年遅れの2000年にlamivudineが承認されました。海外ではlamivudineの耐性株が出た症例に関しては、adefovirに切り替えるというガイドラインでした。日本では逆に、lamivudineの耐性株に対してはadefovirを併用するというガイドラインにしました。ガイドラインでのlamivudine+adefovir併用療法の推奨を世界より早く行ったということが、日本の肝炎治療では非常に大きなことだったのではないかと思います。昨年、海外も同様にlamivudineの耐性株にはlamivudineとadefovirの併用、あるいはtenofovirの併用という、2剤併用の治療に変わりました。今のお話では、少なくともentecavirのnaïveへの耐性は極めて少なく、lamivudineの耐性にadefovirを使えば大部分のものは良好であるということですが、進藤先生はいかがですか。

進藤：それはまったく同じです。

熊田：四柳先生、新たにentecavirのnaïveからの耐性症例や、lamivudine、adefovirの併用をして両剤の耐性が出たような症例のご経験はありますか。

四柳：いえ、私の施設ではありません。

熊田：そうすると、これだけ多数の患者さんを見ている施設が集まっても耐性の症例があまりないということは、少なくとも現在の日本の核酸アナログ治療は、3剤あれば大部分は治療が可能であるということになると思います。しかし、未来永劫この状態が続いていくわけではないので、次の一手としてのtenofovirが必要になる症例は徐々に増えてくるだろうというのが推定できます。他の症例もtenofovirを使ったら感度以下になっているわけですが、最長でtenofovirはどのくらい使っていますか。

保坂：最長は、約2年ぐらいですね。

熊田：約 2 年ですか、現時点で、2 年間で 3 剤耐性に tenofovir と entecavir の併用を行って、変異は出ておらず、ウイルスも抑えられている。海外では tenofovir が使える国がどんどん増えていますので、今後、tenofovir の必要性の頻度や効果について、日本でも考えなければいけないだろうと思います。

進藤：先生、いいですか、tenofovir の 5 年の成績で、HBs 抗原の消失率が 8% と出ていました。核酸アナログの中ではかなり高いのです。そういう方面からみると tenofovir は必要なのではないのでしょうか。

熊田：実は、当院における lamivudine の 10 年の累積 HBs 抗原消失率は以前の R-PHA 法だと 13% で、論文もされています。より高感度の現在の CLIA 法ですと 10 年で 7.3% になります。核酸アナログは、実は長く使用していると HBs 抗原の消失ができてきます。現在、当院において核酸アナログ使用の 33 例で HBs 抗原が消失しています。ですから、tenofovir が必ずしもいいという意味ではなく、核酸アナログを長期に使用すれば、HBs 抗原消失がみられてきます。

核酸アナログ中止基準と核酸アナログ・IFN sequential 療法の有用性

熊田：さらに、核酸アナログのもう一つの問題点として、いつまで使用するのかということです。核酸アナログの中止基準について、現在、信州大学の田中先生を中心に厚生労働省の班が構成され、議論がなされています。核酸アナログの中止について、進藤先生は具体的には何かされていますか。

進藤：HBe 抗原陽性症例と HBe 抗原陰性症例とは違いますが、HBe 抗原陽性症例ではやはり HBe 抗原の消失とセロコンバージョンが基準になります。それが得られない場合は、核酸アナログを中止するのは難しくなります。

熊田：HBe 抗原陽性から陰性化して、長期にわたり陰性化が持続した場合に核酸アナログを中止した症例で、再燃率はどのくらいですか。

進藤：当院では、HBe 抗原の陰性化、セロコンバージョン後半年間使用していますが、治療終了後 6 カ月後に判定すると 7 割は良好です。

熊田：3 割しか再燃していないということですね。黒崎先生の施設はいかがですか。

黒崎：当院では、HBV DNA を持続的に陰性化させることが重要と考えており、基本的には長期継続治療をする方針ですので、中止例自体が少ないです。挙児など患者さんの希望で中止する場合以外でも、治療を離脱するために積極的に中止する基準は、自然経過でも治るところを核酸アナログで後押ししたような症例です。つまり強いシュープに対して核酸アナログを使って、結果として非常に早期にセロコンバージョンを起こして、ウイルスが陰性化したような症例では、中止後の経過も非常に良好です。

熊田：Lamivudine に限らずどの核酸アナログでも良いのですが、中止して 2 年ぐらい経過したときの再燃率はどうですか。

黒崎：やむをえず中止した症例も含めた全体では、約 8 割が再燃しています。

熊田：四柳先生の施設はいかがですか。

四柳：私のところは原則として、lamivudine をただ中止するということはしていません。中止するときには熊田先生のお話されていたようなことをするか、あるいは若い人で lamivudine の耐性株がきているにもかかわらず、漫然と使われているような症例がありますから、その場合は sequential 療法を使って中止するようにしています。原則としては通常の症例では継続して治療しますし、中止するということはやっていません。

熊田：保坂先生はいかがですか。

保坂：当院で、やむを得ず中止した例では、7 割が再燃しています。

熊田：7 割、76% ですね。田中班でも 70 数%です。ですから、HBe 抗原陽性でありながら HBe 抗原が消えて、それで最低 2 年以上フォローした症例だけで検討すると、7 割近い人が再燃してくるというのが全国のデータです。進藤先生の施設は、再燃せずに経過が良好となるような症例を選んでいませんか。

進藤：そうですね。海外の成績も 8 割は良好ですね。ただし、フォローアップの期間が向こうはもっと短く、治療終了後 6 カ月で判定し、8 割の成績です。

熊田：そのデータはもう 8 年です。

進藤：8 年も長期にフォローアップしていると再燃してくるということでしょうか。

熊田：75% くらい。

進藤：75% 再燃してくる、かなり高頻度ですね。しか

し、欧米にはそれほど長期に経過をみた報告はないでしょう。

熊田：Lamivudineが主流だった時代では、中止後に76%が再燃していたので、ぱっとやめるのが難しかったと言えます。厚生労働省の研究班でのデータでも、コア抗原が3.0以下、なおかつHBs抗原の定量が100以下という条件以外の症例は大部分が長期使用のデータで、中止により再燃したという結果でした。私の臨床経験でも同じような感じでしたから、中止基準の設定は難しいと思います。

それでは、なんとか工夫して、sequential療法でうまくいかないか。元の方法はSerfatyが発表して、岡上先生が京都府立大学時代に積極的に報告されていましたが、sequential療法を行ってもHBe抗原が消失しない症例は中止によりすべて経過が不良でした。HBe抗原が陰性化して、その後sequentialに変えた症例では、約50%が再燃しなかったというデータが報告されています。進藤先生の施設では、sequential療法はやっていますか。

進藤：やってないです。

熊田：四柳先生の施設はいかがですか。

四柳：私たちの施設で発表した症例は急性増悪例なので、多少通常のsequential療法を行った場合と違いがあります。HBe抗原の陽性例に関しては、核酸アナログの中止の時点でHBe抗原が残っている症例はダメです。このような症例では、IFNに切り替えるとウイルス量がゆっくりではありますが増えていきます。核酸アナログの中止の時点でHBe抗原陰性の症例に関しては、急性増悪例の約半数は寛解状態を持続します。このような症例では、HBV DNA量も上がってきませんし、IFNのフェーズ中にコア関連抗原がゆっくりと落ちてきます。ですから、IFNのフェーズ中にウイルス排除が持続している症例を選択しないと、恐らくsequential療法はうまくいきません。

熊田：いわゆるITTでみると、全体としてはHBe抗原陽性が陰性化した症例だけ観察すると、半分くらいは良好だろうということですね。

四柳：はい。

熊田：保坂先生はsequential療法について、いかがですか。

保坂：当院では、sequential療法を13例に対して行い、現在IFNの治療終了まで進んでいます。データとしては、終了後HBV DNA量が上昇してしまった

症例が31%あります。その特徴としては、核酸アナログの投与期間が短いことが影響するようです。また、コア関連抗原量が十分に下がっていない症例においても、sequential療法を開始すると再燃しやすいです。

熊田：現時点で、中止後1年の経過が最長の症例で、3割が再燃していますね。もう少し経過すると、5割くらいになるかもしれません。しかし、核酸アナログ単独で中止した群とsequential療法で中止した群とでのコントロールスタディを行うことは難しいので、過去の核酸アナログの中止例と条件を同じくしてsequential療法を評価することしかできないのではないかと思います。現在のところsequential療法の評価としては、核酸アナログ単独で中止をするより良さそうなのではないかというまとめになると思います。

四柳：そうですね。sequential療法の導入により、再燃が起きても、それまでの期間を遅らせることができます。B型慢性肝炎のIFN療法は1回限りの治療ではなく、再治療ができますので、長い目で見て治療を行うべきだと思います。

HBs抗原量、コア関連抗原の臨床応用の位置づけ

熊田：次にHBs抗原量、コア関連抗原の臨床での位置づけについて、議論してまいります。

以前は、HBs抗原の定量系は、慢性肝炎では測定上限を振り切ってしまうことが多く、臨床応用が難しかったのですが、最近では下限、上限の幅が大きくなり、測定が可能になりました。また、コア関連抗原が保険診療として測定が可能になりました。これらの臨床的な位置づけについて、四柳先生はどう思われますか。

四柳：コア関連抗原は、現在は日本でしか測ることのできない検査です。一方、HBs抗原の定量は、欧米でも積極的に行われており、慢性肝炎の治療効果の判定として注目されていると思います。恐らく欧米の場合には、日本と違って比較的抗ウイルス効果のいい症例が中心になっています。12週の段階で2 log dropされている症例だと思いますが、このような抗ウイルス効果が得られている症例では、長期の寛解が期待できます。今後、日本においても成績が積み重ねられていくと思いますが、早期にHBs抗原の定量が下がる症例では抗ウイル

ス効果が得られていると判定してもよいと考えます。私たちの施設では、急性肝炎という比較的短期間で観察できる症例ではありますが、治癒する症例では HBs 抗原量、コア関連抗原量は急性肝炎発症の 8 週の時点、また発症 12 週の時点など、非常に早期に下がっています。順調に HBs 抗原量、コア関連抗原量が減っていく症例では、治療効果が非常に高いので、HBs 抗原量、コア関連抗原量は慢性肝炎の抗ウイルス効果を判定していく上で良好なマーカーであると思います。

熊田：保坂先生はいかがですか。

保坂：私もやはり抗ウイルス効果を判定する上で、HBs 抗原やコア関連抗原は非常に有用だと思います。特に HBs 抗原の場合は、核酸アナログによって数値が下がっていく症例は非常に少ないので、多くの核酸アナログ投与例の中から、強い抗ウイルス効果が得られ、さらに HBs 抗原消失が期待される症例を見つけるためには、HBs 抗原が非常に有用になると思います。

コア関連抗原に関しては、核酸アナログ投与により大部分が低い値に推移してくるので、その中から強い抗ウイルス効果が得られている症例を、コア関連抗原だけで見つけることは難しいと思います。核酸アナログの中止をコア関連抗原だけで判定するのが難しいというのは、こういったことにあると思います。逆に核酸アナログ投与にもかかわらず、コア関連抗原量が下がらない症例では何かリスクがあると考えられます。当院では、核酸アナログ投与中に発癌し、発癌した際にコア関連抗原が下がってない症例というのは、その後の肝癌の再発率も高いというデータを発表しております。肝内のウイルスが下がってない症例は、肝癌が再発しやすい。ですから、リスクファクターとしてコア関連抗原を使う手立てもあるのではないかと思います。

熊田：コア関連抗原は、もともと保険上で認可された経緯は、核酸アナログの中止基準に使えたのではないかということでした。当時は 4.3 を基準にしていたのですが、やはり 4.3 では再燃することが多く、現在では 3 以下であると信州大学の田中先生がいらっしゃる。コア関連抗原は、それだけで核酸アナログの中止基準にするというのは難しいのではないかと思います。

HBs 抗原の陰性化率

熊田：C 型肝炎は現在、IFN と ribavirin 療法なども含めて全ての治療で全体の約 7 割が治癒できるようになってきました。ところが、B 型肝炎は、なかなか治癒、もちろん臨床的な治癒になりますが、HBs 抗原の陰性化を経験することは少ないです。黒崎先生のご経験では、B 型肝炎全体で HBs 抗原が消えた人の割合は、自然経過も含めてどのくらいですか。

黒崎：自然経過を長期間観察して HBs 抗原を測定したデータは持っていません。治療を行った方での HBs 抗原の消失率ですが、核酸アナログ治療では 1.5% です。特徴として、強い肝障害に対して治療を開始したところ、非常に反応よくウイルスが消えて、コア関連抗原も陰性化し、HBs 抗原も消失しています。1 例では最終的には治療を中止した後もリバウンドはなく、安定しています。

熊田：IFN ではいかがですか。

黒崎：IFN 治療に関しては、HBe 抗原のセロコンバージョンが得られる症例が 20% ですが、その中で核酸アナログなどの追加治療を行わずに、IFN 治療後 5 年間までの追跡で HBs 抗原が消えた症例は残念ながらありません。

熊田：ないですか。

黒崎：はい。しかし、IFN 治療の後に、肝炎が持続したために核酸アナログ製剤を投与し、最終観察時点で HBs 抗原が陰性化した症例を含めると、IFN 治療例の 4% で HBs 抗原が陰性化しています。

熊田：進藤先生、HBs 抗原消失率はどのくらいですか。

進藤：IFN の治療で、私の施設では 3~4% くらいです。

熊田：何例くらいですか。

進藤：IFN 治療を行った症例は、大体 300 例くらいです。

熊田：そうすると、HBs 抗原が消失したのは 6~7 例ということですね。

進藤：そうですね、あまり多くないですね。

熊田：核酸アナログではいかがですか。

進藤：核酸アナログはもうすこし悪くて、その半分くらいです。

熊田：保坂先生はいかがですか。HBs 抗原の消失率は。

保坂：自然経過例と治療例を含めると、全体で 5055 例中 231 例、約 4% です。そのうち IFN による治療後に HBs 抗原が消失した症例は 10 年で 18%、

Fig. 2 ラミブジン投与症例の累積 HBs 抗原消失率

20年で36%、年率1~2%くらいです。核酸アナログでは10年で7.3%、33例です (Fig.2)。

熊田：IFNは何例のデータですか。

保坂：560例のデータです。

熊田：意外とHBs抗原消失が少ないように思いますが、最後までフォローしていると、結構消失している例があるのではないのでしょうか。かつて順天堂大学から発表された、国鉄の方たちを対象とした40年くらい前のデータで、私の記憶では3割以上でHBs抗原が消えていたと思います。20年のフォローアップです。国鉄の職員の方は最後まで辞めていませんので、1例の脱落もなく観察しています。そうすると、20歳代に入った職員で40年の経過でHBs抗原が3割の人で消えているのです。

実際の診療では、何らかの都合でフォローアップができなくなる患者さんがいますので、日本のB型肝炎のHBs抗原陰性化率は、本当の意味では脱落がないデータで検討しなければいけないのではないかと思います。

四柳：今までは、HBs抗原の良い定量系がなかったこと、またB型慢性肝炎のHBs抗原は消えないのではないかという先入観を私たちが持っていたのだと思います。これからは、HBs抗原の良い定量系が出てきましたので、HBV DNAやHBe抗原が陰性化した症例に関してはHBs抗原を測定してみる。そして、定量値が明らかに下がってきている症例に関しては丁寧に観察していくことで、日本のHBs抗原消失率の全体像を明らかにしていかなければならないのではないかと思います。

B型肝炎の発癌予防の治療効果

熊田：最後に、発癌予防の効果について、議論してまいります。B型肝炎では、トランスアミナーゼが正常、HBe抗原陰性の症例から発癌がすることがあります。発癌予防に関するデータでは、保坂先生いかがですか。

保坂：核酸アナログによる発癌の予防効果は、肝炎の進行度によって変わってくると思います。特に、肝硬変のウイルスがある程度多い症例では自然経過の発癌率が非常に高いです。当院でも、自然経過でウイルス量が多い症例では、おおよそ10年で5割くらいは発癌しています。しかし、核酸アナログを投与して、なおかつ耐性ウイルスが出ていない症例で検討した場合、5年で28%まで抑えられます。また、発癌率の曲線を描くと、徐々に傾きがなだらかになってきます。最初はある程度、自然経過で癌の芽がある症例が発癌して、それが徐々になくなってくると発癌率の曲線も緩やかになってくるといふ特徴があると思います。

熊田：肝硬変の発癌について、Intervirolgyに最初に書いた自然経過を10年観察したデータがあります。HBV DNA量がTMA法で3.7 log copies/mL以下を持続する症例は発癌が極めて少なく、5.0 log copies/mL以上の高値を持続する症例は発癌しやすいというデータです。黒崎先生の施設では、いかがですか。

黒崎：ウイルス量が多いと発癌率が高いということは、全く同じです。

熊田：それでは、次に、ウイルス量が多ければ核酸アナログの使用により減らすことができますよね。少なくとも現在のentecavirではほとんど変異株はでません。そうすると、発癌は抑制できますか。

黒崎：先ほどの保坂先生のお話にもあったように、発癌リスクの高い症例では核酸アナログでウイルスが消えても、すぐには発癌が減少せず、3年以降からKaplan-Meierの曲線が緩やかになります。しかし完全にゼロにはならず、少しずつ発癌する症例がです。ですから、ウイルス増殖抑制は発癌抑制のための十分条件とは言えず、他の発癌リスク、おそらく宿主側の要因があるのではないかと思います。

熊田：核酸アナログを使っているほうが発癌率は上に

Table 2 ラミブジン治療による発癌の抑止

	LAM (n/N)	Control (n/N)	年齢	肝硬変 (%)	HBe 抗原 (%)	観察期間 (年)	RR	95%CI
Liaw (2004)	17/436	16/215	43.3	61.3	57.8	2.7	0.52	0.27-1.02
Matsumoto (2005)	4/377	50/377	41.5	17.5	54.8	2.7	0.08	0.03-0.22
Papatheodoridis (2005)	5/201	15/195	50.5	33.3	0	3.8	0.32	0.12-0.87
Yuen (2007)	1/142	3/124	33.7	0	100	8.2	0.29	0.03-2.76
Eun (2007)	5/111	36/111	—	100	—	4.4	0.14	0.06-0.34
全体	32/1267	120/1022					0.22	0.10-0.50
肝硬変	17/436	71/317					0.17	0.04-0.79
非肝硬変	9/488	31/386					0.21	0.10-0.47
耐性非出現例	9/347	34/534					0.37	0.17-0.77
耐性出現例	14/426	34/534					0.52	0.28-0.97

Sung らより改変, 引用 Sung et al. Meta-analysis : treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma Alimentary Pharmacology and therapeutics 2008 : 28 : 1067-1077
(黒崎発言参照)

いくことはないですね。

黒崎：それはないです。

熊田：ないですね。

黒崎：発癌のリスクの少ない人からリスクの高い人まで条件を同じにそろえて層別化しても、核酸アナログを使ったほうが発癌率の曲線は下にきます。もともと発癌のリスクの少ない人では、治療による発癌抑止の効果は有意差がでませんが、発癌リスクの高い症例では、核酸アナログ治療で発癌率が抑制されます。それでも短期間の投与では、発癌曲線はほとんど重なってしまい、治療が長期になり 3~5 年が経過し、HBV DNA の陰性化期間が長くなると、発癌曲線の差が開いてきます。最近のメタ解析でも、核酸アナログ治療で発癌が抑止されると報告されています (Table 2)。

熊田：今の核酸アナログを、発癌してしまった方に再発予防で使用する、あるいは肝硬変に対して長期使用していくということは、基本的には行うべき治療だということになりますか。

黒崎：再発の抑止については現時点ではまだ明確なエビデンスはありませんが、肝機能が改善するために治療の選択肢が増えることで、生命予後が改善すると考えられますので、私は治療を行うべきだと考えます。また、肝硬変では発癌の抑止と肝機能の改善や維持のために、積極的に長期使用してゆくべきだと考えています。

熊田：しかし、それだけでは発癌はゼロにならないの

で、さらなる治療法を検討していかなければなりません。

最後に、B 型の肝癌をなるべく減らすための将来的な展望について、四柳先生のお考えをお話ください。

四柳：非常に難しい課題です。

今お話が出てきたように、B 型肝炎の場合には、1 回感染をしてしまうと宿主遺伝子に対して HBV DNA の組込みが起こる可能性があるのですが、ウイルス増殖を抑えても発癌リスクがゼロになるということは基本的にはないと思います。しかし、ウイルス量を極端に落とせば、少なくともウイルスが増殖することによる新たなイベントを抑えることが基本的には可能です。すでに、保坂先生がおっしゃられたような癌の芽ができていた症例や、遺伝子的なイベントができあがった症例については仕方ありませんが、このようなリスクファクターがなくなっている症例では、恐らく長期にわたり発癌を抑制できると思います。

また、IFN による発癌抑止効果に関しては十分わかっておりませんが、少なくともマイナスにはなることはないと思います。

さらに、現在使える薬ではありませんが、例えば retinoid のような、癌の芽になりそうな細胞を逆に正常な細胞へ分化させていく薬による治療ができれば、この国の将来展望は大きく変わってくると思います。それまでは現在のリスク因子を持つ

人たちを囲い込み、発癌率をできるだけ減らすためにウイルス量を減らしていくというやり方が、この数年間は最善の治療法だと私自身は感じています。

熊田：HBs 抗原が消えれば、発癌率は相当減ると思いますが、関西では HBs 抗原が消えても発癌する人が多くいるというような話も聞きました。進藤先生は HBs 抗原陽性の慢性肝炎、肝硬変症例で、HBs 抗体にセロコンバージョンした後、発癌した症例はどれくらい聞いていますか。

進藤：そのような症例は、私は経験したことはありません。しかし、自然経過で HBs 抗原が消失しているのに肝癌があるため来院した方はいますから、HBs 抗原が消えても発癌のリスクはあるのだと思います。

熊田：黒崎先生は、HBs 抗原陽性の方で、HBs 抗原が消えて、HBs 抗体にセロコンバージョンが起きてなくてもよいのですが、その後発癌したというご経験はありますか。

黒崎：いわゆる、Non B、Non C の肝細胞癌のなかでの HBs 抗体の比率ですか。

熊田：最初から B 型ということが分かっている状態で。

黒崎：最初から B 型肝炎として継続的に観察できている症例で、HBs 抗原が消えてから発癌した症例は

ないですね。

熊田：四柳先生の施設はいかがですか。

四柳：恐らくないです。

熊田：保坂先生の施設はいかがですか。

保坂：当院では、さきほどご紹介した 231 例の中で、HBs 抗原が消えた後に発癌した症例が 5 例ありました。しかし、ほとんどの症例が進行例、肝硬変です。

熊田：HBs 抗原が消えて、適切な経過観察を行っていても発癌したということですね。

保坂：はい。

熊田：C型肝炎は治療法がどんどん進み、もうしばらくしたら経口薬だけで治癒する時代が来ると思いますが、B型肝炎のほうは残念ながらそう簡単にはいきません。ですから、核酸アナログ製剤や IFN を中心に治療を行いながら、発癌予防といった観点ではレチノイドの使用や新たな発癌要因を検討し、包括的な治療を行っていく必要があると思います。特に一度発癌した方では、発癌予防は重要です。慢性肝炎が肝硬変へ進行する前に HBs 抗原が消えれば発癌率は相当減りますので、新たな治療も期待したいと思っています。

本日はお忙しいところ、どうもありがとうございました。